

Aus dem Ludwig Aschoff-Haus, dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. F. BÜCHNER)

Das Phäochromocytom als dominant vererbbares dysgenetische Geschwulst

Von

C. E. VON DOEPP

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. August 1961)

Im Jahre 1886 wurde aus dem Freiburger Pathologischen Institut von E. FRÄNKEL die erste pathologisch-anatomische Beschreibung eines Phäochromocytoms veröffentlicht. Es handelte sich dabei um den Obduktionsbefund eines 18 Jahre alt gewordenen Mädchens (M. R.) mit einem doppelseitigen Phäochromocytom. 1960 erfolgte im gleichen Institut die Obduktion einer Nichte dieser von E. FRÄNKEL obduzierten Verstorbenen: Wiederum wurde ein doppelseitiges Phäochromocytom gefunden. Innerhalb des zwischen beiden Beobachtungen liegenden Zeitraumes sind zahlreiche Phäochromocytome beschrieben worden. Erst in jüngster Zeit konnte jedoch auf Grund einiger Beobachtungen gezeigt werden, daß das Phäochromocytom in Einzelfällen familiär gehäuft auftritt. 1960 wurde in einer Arbeit von CARMAN u. BRASHEAR über 10 Familien mit Phäochromocytombelastung berichtet und die Annahme ausgesprochen, daß dieser Tumor dominant vererbbar sei. Dabei stellen wir fest, daß in dieser Zusammenstellung bereits ein anderer Familienzweig der Familie R. berücksichtigt ist, bei dessen Mitgliedern von LOHMANN (1950) das Auftreten von Phäochromocytomen beobachtet wurde.

Auf Grund des von uns obduzierten Falles und der Erhebung einer genauen Familienanamnese sind wir nun in der Lage, den Stammbaum dieser mit Phäochromocytomen belasteten Familie weiter zu vervollständigen, und zu der Art der Vererblichkeit des Phäochromocytoms Stellung zu nehmen.

Beschreibung der Fälle aus dem Stammbaum der Familie (vgl. Abb. 1)

1. und 2. Eltern der M. R., nach Angaben des Sohnes nie ernstlich krank gewesen und erst mit über 80 Jahren verstorben.

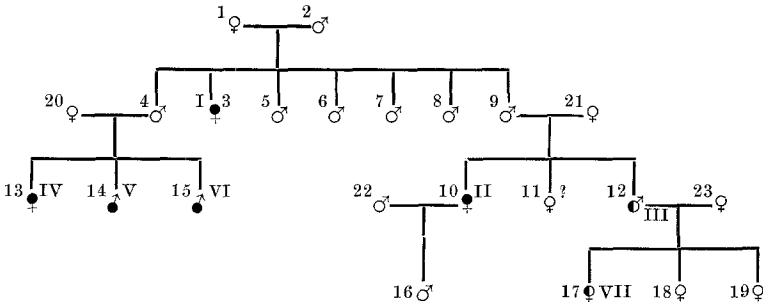


Abb. 1. Stammbaum der Familie R. ● Phäochromocytom histologisch nachgewiesen; ○ klinisches Bild eines Phäochromocytoms; ○ keine phäochromocytomähnlichen Symptome oder Zeichen; ○? Todesursache nicht endgültig geklärt; I—VII = die von Phäochromocytom befallenen Angehörigen der Familie R.

3. Fall I. M. R., 18 Jahre altes Mädchen, gestorben am 21. 12. 1884 in Freiburg i. Br., litt seit 1 Jahr vor dem Tode an plötzlich einsetzenden Anfällen, meist von kürzerer aber auch von längerer Dauer, die charakterisiert waren durch Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Herzklopfen, Angstgefühle, Erbrechen und Obstipation. Zwischen den Anfällen war sie völlig frei von Beschwerden. Während eines solchen Anfalles, der etwa 8 Tage dauerte, trat der Tod ein. Bei der Autopsie sah man subendokardiale und intermuskuläre Blutungen, desgleichen in der Nierenbecken-, Blasen- und Darmschleimhaut. Auch fand sich anstelle der linken Nebenniere eine faustgroße Geschwulst, die auf dem Schnitt eine graubräunliche Farbe und einige mit Blut gefüllte Cysten zeigte; in der rechten Nebenniere war ein kleiner, haselnußgroßer, weicher Knoten nachweisbar. Obgleich damals nicht als solches diagnostiziert, entspricht die mikroskopische Beschreibung beider Tumoren der eines Phäochromocytoms: die Tumoren waren von einer starken bindegewebigen Masse umgeben, stark durchblutet und aus unregelmäßig gewucherten Zellhaufen aufgebaut, die große, protoplasmareiche Zellen mit einem oder mehreren großen Zellkernen enthielten (BEER et al.). Nachkommen von M. R. bestehen nicht.

4. An „Verkalkung“ verstorben mit 69 Jahren (LOHMANN).

5. Im 1. Weltkrieg mit 34 Jahren gefallen und nie krank gewesen (nach Angaben des Bruders).

6.—8. Nach Angaben des Bruders alle mit mehr als 75 Jahren verstorben und nie ernstlich erkrankt.

9. Letztes Familienmitglied der Generation von M. R. (Fall 1), der noch am Leben ist. „Nie ernstlich krank gewesen.“ Jetzt 78 Jahre alt.

Eigener Fall

10. Fall II. I. H. geb. R., beim Tod 48 Jahre alt. Soweit bekannt, sollen bei der Patientin außer den terminalen Ereignissen nie klinische Symptome oder Zeichen eines Phäochromocytoms bestanden haben. Sechs

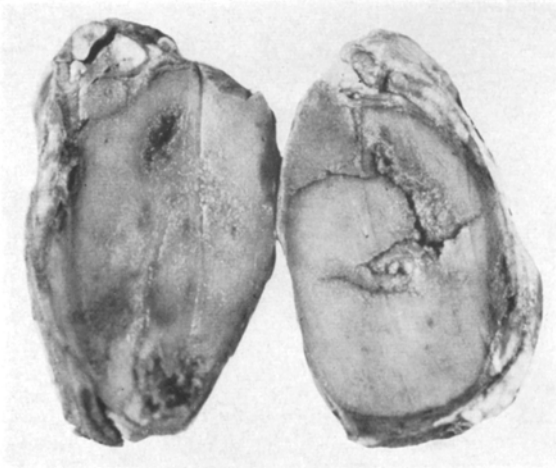


Abb. 2. Beide Tumoren, natürliche Größe

Wochen vor dem Tode erlitt sie eine Commotio cerebri und wurde im Krankenhaus L. mit 3 Wochen Bettruhe behandelt und geheilt entlassen. Wegen Gallenkoliken wurde sie am 1. 10. 60 in das Krankenhaus E. eingewiesen, wo bei der Aufnahme Differentialblutbild, Herz, Lungen und Leber ohne krankhaften Befund waren. Blutdruck 130/80 mm Hg. Röntgenologisch: Cholelithiasis. 12. 10. 60 in Trapanal-Lachgas-Narkose Cholecystektomie mit Entfernung einer steingefüllten Gallenblase. Dauer der Operation ungefähr 40 min, Trapanalverbrauch 1,5 g. Beim Transport vom Operationstisch ins Bett plötz-

lich ein Lungenödem. Pulsfrequenz 140 pro min, Blutdruck 160/100 mm Hg. 16 Uhr Temperatur (rectal) 40,0° C, Pulsfrequenz 160 pro min, Hb 130%, Blutdruck auf 100/60 mm Hg abgesunken, worauf eine Infusion von 5%iger Lävulose mit Noradrenalinzusatz gegeben wurde. Am nächsten Tag 7 Uhr reagierte die Patientin noch auf massiven Zuruf. Puls 120 pro min, Temperatur 39,8° C, Blutdruck weiter auf 80/50 mm Hg gefallen. Leukozyten 28000 pro cm³. Ab 10 Uhr war die Patientin nicht mehr ansprechbar; Temperatur 41,5° C, Cheyne-Stockessches Atmen, 15,15 Uhr Tod.

Bei der Autopsie (Privatdozent Dr. W. OEHLERT) wurden beide Nebennieren auf etwa Hühnereigröße aufgetrieben gefunden. Die Schnittflächen (Abb. 2)

zeigten eine etwa hühnereigroße, markig-weiße bis graue Zunahme des Markes, in der sich bräunliche, gallertige Bezirke erkennen ließen. Die Rinde war schmal und überall glatt gegenüber dem Marktumor begrenzt. Außerdem fand sich bei der Autopsie ein schweres Lungenödem, eine akute Dilatation der rechten Herzkammerausflußbahn, eine geringe Dilatation des linken Herzens, und eine Lipoidose der Aorta, der Coronararterien und der Halsarterien.

Histologischer Befund der Tumoren. Innerhalb eines zarten, netzartigen, bindegewebigen Stromas teils alveolär, teils trabeculär angeordnete, teils spindelförmige, meist vieleckige Zellen mit unscharf gegeneinander abgegrenzten Zellgrenzen (Abb. 3). Cytoplasma dieser Zellen mit Eosin kräftig rot angefärbt, in verschiedenen Zellen Vacuolen, in anderen bräunliche Pigmentkörnchen. Die Kerne teils rund, teils oval geformt, ihr Chromatin locker verteilt; in vielen Zellkernen der Nucleolus deutlich ausgebildet. Die Kerne sehr unterschiedlich groß. In zahlreichen Schnitten mehrkernige Zellen. Mitosen nur sehr selten. Nicht in allen Schnitten aus verschiedenen Gewebsstücken chromierbare Substanz innerhalb der Zellen. Neben Gewebsbezirken, die vorwiegend aus dem beschriebenen Zelltyp aufgebaut sind, andere Abschnitte des Tumors, die vorwiegend aus großen, unregelmäßig geformten, häufig mehrkernigen Zellelementen bestehen, deren Cytoplasma mehr homogen mit Eosin anfärbbar ist und in denen sich kein chromaffines Material nachweisen läßt (Abb. 3). In diesen Bereichen die alveoläre oder trabeculäre Zellanordnung aufgehoben; die vielkernigen Riesenzellen liegen regellos durcheinander. In allen Gewebsbezirken des Tumors Reichtum an Capillaren und Gefäßen.

Das den beiderseitigen Tumoren als Kapsel aufsitzende Nebennierenrindengewebe flach und atrophisch ohne regelrechten Aufbau in Glomerulosa, Fasciculata und Reticularis: nur noch wenig doppeltbrechende Lipide.

In dem Tumorgewebe wurden bei der *chemischen Untersuchung* durch Prof. Dr. P. MARQUARDT beträchtliche Mengen von Katecholaminen gefunden, und zwar pro Gramm Tumor 0,5 mg Katecholamin.

Epikrise. Bei der Sektion der 48 Jahre alt gewordenen Frau bestand ein doppelseitiges Phäochromocytom, welches nach den vorliegenden Angaben anscheinend nie irgendwelche Krankheitszeichen hervorgerufen hatte. Durch die völlig normal verlaufende Gallenblasenoperation wurde ein Anfall ausgelöst, der in typischer Weise mit einer Blutdrucksteigerung, mit erheblicher Temperatursteigerung und mit einem Lungenödem einherging und schließlich im Herz- und Kreislaufversagen zum Tode führte. Damit handelt es sich bei der Frau I. H. geb. R. um die seltenere der drei klinischen Verlaufsformen des Phäochromocytoms, bei der bei Fehlen jeglicher klinischer Symptome über lange Jahre eine besondere Belastung zur massiven Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin, zum Lungenödem, zum Kreislaufkollaps und dadurch zum Tode führt.

11. 1946 mit 38 Jahren an einem „Unterleibskrebs“ verstorben.

12. **Fall III.** G. R., geb. 1911. Litt 1942 an einer Commotio cerebri, wo im Krankenhaus eine „Hyperthyreose“ festgestellt wurde. Seit 1946 soll er Gallenkoliken und periodische Beklemmungsgefühle mit Herzklopfen und Atemnot gehabt haben. Nach seinen Angaben hat er immer an häufigen Durchfällen gelitten. Zur Klärung der Beschwerden wurde er Juli 1960 im Krankenhaus E. behandelt, wo man einen erhöhten Grundumsatz auf +122% bei Fehlen sämtlicher thyreotoxischer Symptome, völlig normale Funktion der Gallenblase, der Leber, normalen Magensaft, und eine nicht fixierte Hypertonie mit Werten von 180/100 bis 140/80 mm Hg fand. Er wurde mit Propylil und salzarmer Kost ohne wesentliche Änderung der Beschwerden entlassen. Dezember 1960 im gleichen Krankenhaus. Wiederum nicht fixierter Hochdruck mit Anstiegen auf 190/110 mm Hg, ohne sichtbare Provokation. Er wurde mit geheimer Verletzung entlassen und gebeten, während einer seiner Anfälle von Herzklopfen, Atemnot und Beklemmungsgefühlen seinen Urin zur Bestimmung von

Katecholaminen zu sammeln. Wegen bestehender Arteriosklerose wurde Histamintest nicht versucht. EKG vom 30. 12. 60 keine Schädigung des Herzmuskels.

13. Fall IV. H. R., geb. 1903. Erste Krankheitszeichen 1938: Anfälle von Migräne und Herzklopfen, seit 1942 auch nach Lagewechsel, beim Baden, bei Massage und nachts. 1943

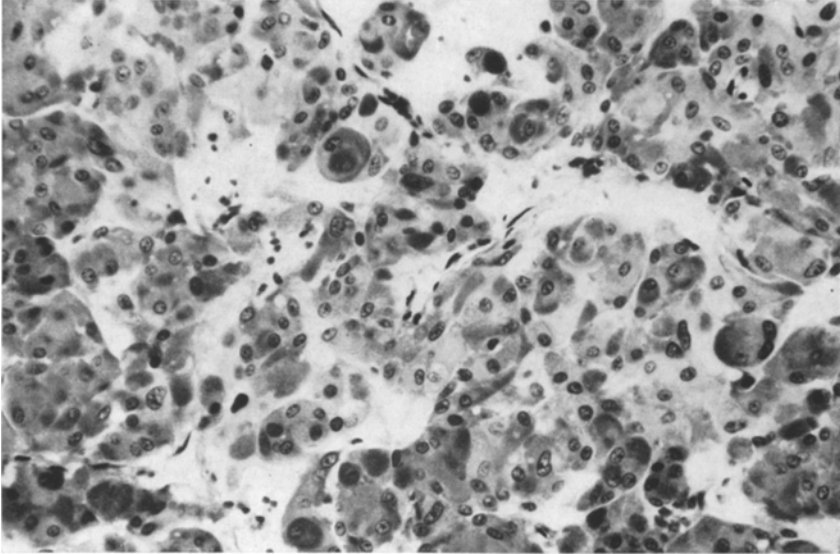


Abb. 3a. Ausschnitt aus dem Phäochromocytom. HE-Färbung. Vergr. 250 \times . Unregelmäßig große Zellen mit vereinzelt erkennbaren Cytoplasmaeinschlüssen in angedeuteter trabeculärer Anordnung

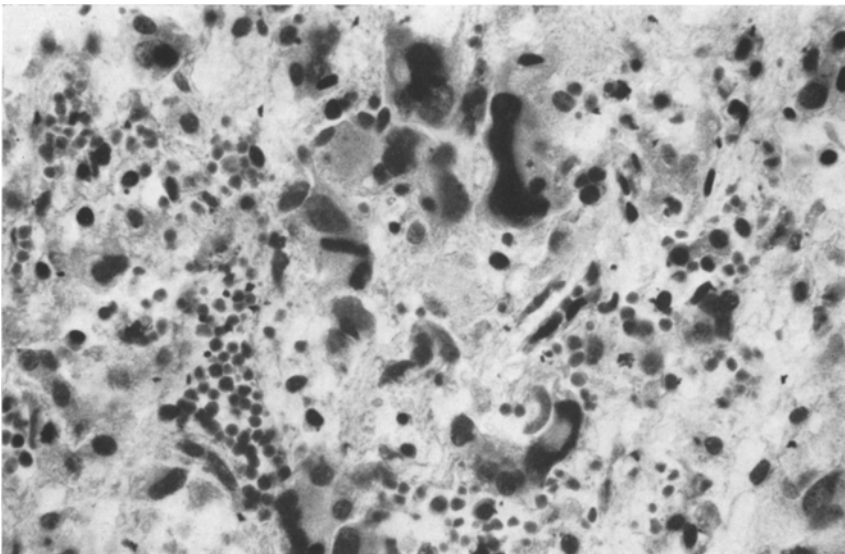


Abb. 3b. Gewebsbezirk aus dem gleichen Phäochromocytom. HE-Färbung. Vergr. 180 \times . Erhebliche Zellpolymorphie mit z. T. vielkernigen, z. T. riesenkernhaltigen Zellelementen

bei einem Anfall Blutdruckanstieg auf 300/150 mm Hg. Gesichtsbässe, Krampferscheinungen im linken Arm, pektanginöse Beschwerden, Tachykardie, aber Blutzuckerbelastung und Harn o. B. 1944 rechter Nebennierenmarkttumor vom Typ des Phäochromocytoms entfernt, bis 1947 keine Beschwerden. Seit 1947 neue Beschwerden mit nicht fixiertem Hochdruck. Im

Juli 1949 wurde ein linksseitiges Phäochromocytom entfernt, wonach die Beschwerden verschwanden. Einzelheiten über die histologischen Befunde dieses Falles sind nicht vorhanden (LOHMANN).

14. Fall V. W. R., geb. 1905, mit 41 Jahren verstorben. 1931 „Nierenbeckenentzündung“. Seit 1942, jeweils durch Erregung ausgelöst, Anfälle von Herzklopfen, Schwitzen, Lufthunger, Durst, Schwäche in den Beinen, Obstipation. 1944, nach einem Luftangriff, Anfall von 2 Std Dauer, bei dem Schüttelfrost, Fieber, starkes Schwitzen in Gesicht und Brust, Glykosurie bei normalem Blutzucker, und normaler Blutdruck festgestellt wurden. 1945 wegen zunehmender Schwäche und Nachtschweiß Krankenhauseinweisung mit der Diagnose: Diabetes, chronische Nierenentzündung, Lungentuberkulose, Albuminurie und Hypertonie mit nicht fixiertem Hochdruck zwischen 160/110 mm Hg und 210/150 mm Hg. Während einer Magensaftuntersuchung nach $\frac{1}{2}$ cm³ Histamin plötzlicher Blutdruckanstieg auf 260/140 mm Hg mit hochgradiger Atemnot, Angstgefühl, motorische Unruhe, Gesichtsrötung, Tachykardie, diffus verteilten Rasselgeräuschen über den Lungenfeldern und blutigem Auswurf. Nach 8 Tagen Wiederholung des Anfalles ohne erkennbaren Anlaß mit Blutdrucksteigerung auf 245/150 mm Hg. Einige Tage danach Tbc-Bacillen im Sputum, daher Verlegung in Lungenheilstätte. Juni 1946 erneut schwerer Anfall mit Blutdruckanstieg auf 240/190 mm Hg. Zum ersten Mal Verdacht auf Nebennierenmarktumor. Wegen schlechtem Allgemeinzustand operativer Eingriff nicht möglich. Tod am 12. 6. 46 während einer hypertonen Krise.

Bei der *Autopsie* am linken oberen Nierenpol apfelgroßer Tumor mit zentraler, flüssigkeitsgefüllter Höhle und kleineren Cysten und Blutungen. Auf dem Tumor saßen zwei weitere pflaumengroße Tumoren, von denen einer einen schmalen Saum der Nebennierenrinde erkennen ließ. Am oberen Pol der rechten Nebenniere cystischer $6 \times 10 \times 8$ cm großer Tumor mit schmalen Nebennierenrindensträngen. Die Tumoren zeigten mikroskopisch das Bild eines Phäochromocytoms. Im Tumorgewebe wird colorimetrischer Untersuchung mit Eisenchlorid Adrenalingehalt stark erhöht (LOHMANN).

15. Fall VI. J. R., geb. 1904, mit 48 Jahren verstorben. 1911 Nierenentzündung. 1937 während seiner Prüfungsvorbereitungen kurz dauerndes Herzklopfen, Kopfschmerzen, Gesichtsblassheit, Schwitzen. Seit 1944 wieder gelegentlich die gleichen Beschwerden. Seit 1946 Anfälle von 10–15 min. Bei einer Klinikbeobachtung 1947 diabetische Zuckerbelastungskurve mit normalem Blutdruck, der aber nach $\frac{1}{2}$ cm³ Histamin von 130/80 mm Hg auf 230/120 mm Hg steigt und obige Beschwerden auslöst. Durch Palpation oder Lagewechsel kein Anfall zu provozieren. Nach der Klinikbeobachtung 1947 entzog sich der Patient der Behandlung, hatte aber weiterhin häufig kurze Anfälle mit Herzklopfen, Gesichtsblassheit, Kopfschmerzen am Hinterkopf und Schwitzen, besonders nach seelischen Erregungen oder schwerer körperlicher Anstrengung, aber auch während völliger Ruhe. 1948 erneute Krankenhausaufnahme: eindeutige Blutdruckkrisen mit Blutdruckanstiegen bis über 300 mm Hg systolisch und diabetischer Blutzuckerbelastungskurve mit Glykosurie bis zu 0,8% nach hypertonen Krise, Grundumsatz +13%. Im retrograden Pyelogramm rechtes Nierenbecken etwa 6 cm tiefer stehend als das linke. Durch perirenale Lufteinblasung Diagnose eines Neoplasmas am rechten oberen Nierenpol gesichert. Am 14. 5. 48 durch Laparotomie kleinapfelgroßer, rechter Nebennierenmarktumor entfernt. Während der Operation Blutdruckanstieg auf 250/110 mm Hg und Blutzuckeranstieg auf 235 mg-%, nach der Entfernung der Geschwulst Blutdruck plötzlich 80/65 mm Hg. Adrenalin bis zu seiner Normalisierung gegeben. Am 4. Tag postoperativ schwerer Erregungszustand mit Bettflucht und Blutdruckanstieg auf 270/150 mm Hg, der erst im Laufe des nächsten Tages abklang. Nachuntersuchung am 13. 7. 48: völlig normale Traubenzuckerbelastungskurve, negativer Histamintest (LOHMANN). 1952, nach Angaben der Angehörigen, abends tot aufgefunden, etwas abseits von seinem gewöhnlichem Heimweg. Todesursache nicht bekannt.

Der bei der Operation 1948 entfernte Tumor zeigte histologisch das typische Bild eines Phäochromocytoms (LOHMANN).

16. 8jähriger Sohn der I. H.; ohne Beschwerden.

17. Fall VII. 14jährige Tochter des G. R., „Gelbsucht“ mit 5 Jahren. Seit Juni 1960 zwei Anfälle von 10–15 min mit plötzlich einsetzender Atemnot, Übelkeit, Herzklopfen, Beklemmungsgefühl und Gesichtsblassheit. Gegenwärtig nicht in ärztlicher Behandlung.

18. 16jährige Tochter des G. R., wegen „Eierstock-Schwierigkeiten“ in ärztlicher Behandlung.

19. 21jährige Tochter des G. R. „Nie krank gewesen“ und ohne Beschwerden.
20. Nach eingehender Untersuchung (LOHMANN), im Alter von 69 Jahren, keine Symptome oder Zeichen eines Phäochromocytoms.
21. 80 Jahre alt. Apoplexie vor 2 Jahren, sonst nie in ärztlicher Behandlung.
22. Keine Beschwerden. Keine phäochromocytomverdächtige Anamnese.
23. Keine Beschwerden. Keine phäochromocytomverdächtige Anamnese.

Auswertung der Krankengeschichten aus der Familie R.

Wie aus dem Stammbaum ersichtlich ist, sind sowohl bei den Eltern der 1884 an Phäochromocytom verstorbenen M. R. (Nr. 1 und 2 des Stammbaumes) als auch bei ihren sechs Brüdern (Nr. 4—9 des Stammbaumes) keine Anhaltspunkte für das Vorliegen von Phäochromocytomen vorhanden. Die Kinder eines Bruders dagegen (Nr. 13, 14, 15 des Stammbaumes) sind ausnahmslos Phäochromocytomträger (LOHMANN). Die Geschwister (Nr. 11, 12) der von uns obduzierten I. H. geb. R. (Nr. 10), einer Nichte von M. R., also die gleiche Generation, sind ebenfalls beide verdächtig, Phäochromocytomträger zu sein. Eine Schwester (Nr. 11) ist im Alter von 38 Jahren angeblich an „Unterleibskrebs“ verstorben. Hierüber liegen weder Berichte über den Krankheitsverlauf noch ein Obduktionsbericht vor. Damit ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß auch hier ein Phäochromocytom bestanden hat. Der Bruder (Nr. 12) der von uns obduzierten I. H. bietet eine Reihe von klinischen Symptomen, die zumindest den starken Verdacht auf das Vorliegen eines Phäochromocytoms rechtfertigen. Während bei einem 8jährigen Sohn (Nr. 16) der von uns obduzierten Frau I. H. geb. R. (Nr. 10) keinerlei klinische Hinweise auf das Vorliegen eines Phäochromocytoms gegeben sind, bestehen bei einer Tochter (Nr. 17) des Bruders (Nr. 12) der I. H. alle Anzeichen dafür, daß sie Trägerin eines Phäochromocytoms ist. Ihre beiden Schwestern (Nr. 18 und 19) sind angeblich völlig gesund.

Bei der hier beschriebenen Familie R. traten also in drei Generationen unter insgesamt 17 Familienmitgliedern fünf biotisch bzw. autotisch gesicherte Fälle von Phäochromocytom auf. In zwei bzw. drei weiteren Fällen besteht der dringende Verdacht auf das Vorliegen eines Phäochromocytoms. Der Erbgang entspricht im wesentlichen dem eines dominant vererbbaaren Leidens. Alle durch Autopsie gesicherten Fälle hatten den Tumor doppelseitig.

Erörterung der Befunde

Das Phäochromocytom kommt als ein relativ seltener Tumor hauptsächlich im mittleren Lebensalter vor (LOHMANN 1950), aber Fälle in der Kindheit ab 6 Jahren (CONE, ALLEN u. PEARSON 1957) und im Alter bis 69 Jahren sind bekannt. Aus mehr als 300 berichteten Fällen bis 1952 ergab sich keine Geschlechtsbevorzugung (LOPEZ 1958). Nach CARMAN u. BRASHEAR (1960), die sich auf das familiäre Auftreten bei 10 Sippen berufen und die einzelnen Fälle dieser Familien beschreiben, ist das Phäochromocytom eine vererbliche Abnormität. Diese Autoren nehmen an, daß ein dominantes Gen für den Charakter des Phäochromocytoms verantwortlich sein muß, auch wenn dieses Gen bei den einzelnen Familienmitgliedern eine unterschiedliche Durchschlagskraft (Penetranz) besitzt und unter Umständen sich überhaupt nicht im Phänotyp bemerkbar macht, wie wir es in der Familie R. bei zwei Eltern (Nr. 4 und 9 des Stammbaumes) von erwiesenen phäochromocytom-befallenen Kindern und bei einer von CONE, ALLEN

u. PEARSON (1957) beschriebenen Familie vorfinden. Daß das Phäochromocytom dominant vererblich ist, zeigt sich auch im Stammbaum der Familie R., sowie bei einer weiteren, erst kürzlich beschriebenen, nicht zu den zehn von CARMAN u. BRASHEAR gehörigen Sippe (MARATKA, PALECKOVA u. HRADEC 1960), bei der sieben direkte Nachkommen ein pathologisch-anatomisch erwiesenes Phäochromocytom hatten und zwei weitere den klinischen Verlauf des Phäochromocytoms zeigten. Sporadische Fälle von Phäochromocytom, von denen sehr viel mehr in der Literatur vorzufinden sind als familiäre Fälle, erklären CARMAN u. BRASHEAR (1960) damit, daß sich hier die Krankheit in einigen Generationen klinisch nicht zeigte, weil entweder die Durchschlagskraft des Gens zu schwach war, oder der Patient aus anderer Ursache starb, ehe sich das Phäochromocytom klinisch manifestierte. In der Familie R. war bei den Brüdern der M. R. (Nr. 4—9 des Stammbaumes), mit Ausnahme eines Bruders, der mit 38 Jahren im Krieg gefallen ist, keine Symptomatologie eines Phäochromocytoms anzutreffen, obgleich alle über das Alter hinaus lebten, bis zu dem sich sämtliche bisher beschriebenen Fälle des Phäochromocytoms klinisch zeigten (69 Jahre, s. oben). So wird bei dieser Familie CARMAN u. BRASHEARS zweite These abzulehnen sein, jedoch ist durchaus möglich, daß hier das Gen eine zu schwache Durchschlagskraft besaß, um die Krankheit zu realisieren, oder daß hier Phäochromocytome vorlagen, die einen völlig latenten Verlauf hatten.

Beim familiären Phäochromocytom waren in 56 % der Fälle beide Nebennieren befallen (CARMAN u. BRASHEAR 1960), auch bei der Familie R. Alle bisher beschriebenen gutartigen Fälle des Phäochromocytoms zeigten die Symptome der gesteigerten Adrenalinsekretion (CALKINS u. HOWARD 1947; COOK, URICH u. SAMPLE 1960, KELSALL u. ROSS 1955, GREENBERG u. GARDNER 1959 u. a.). Die morphologische Form des Phäochromocytoms, auch was den gutartigen oder den malignen Typ anbetrifft, kann bei den Angehörigen der gleichen Sippe verschieden sein, wie man es z. B. bei der Familie R. und bei den von ROTH, HIGHTOWER, BARKER u. PRIESTLEY (1953) und von COOK, URICH u. SAMPLE (1960) beschriebenen Fällen findet. Bei den Mitgliedern der von uns beschriebenen Phäochromocytom-Sippe bestand in keinem Falle gleichzeitig eine Neurofibromatose, auf deren Zusammentreffen mit Phäochromocytom SCHLEGEL (1960) hinweist.

Zusammenfassung

Es wird über eine mit Phäochromocytomen belastete Familie berichtet, bei der in drei Generationsfolgen unter insgesamt 17 Familienmitgliedern sieben Fälle von Phäochromocytom auftraten, von denen fünf bioptisch bzw. autoptisch, davon einer durch uns, gesichert sind. Auf Grund dieser Familie und einer Zusammenstellung der bisher beschriebenen familiären Fälle von Phäochromocytom wird die Art der Vererblichkeit und das Auftreten dieses Tumors besprochen. Der dominante Erbgang in der untersuchten Familie bestätigt im allgemeinen die These von CARMAN u. BRASHEAR, ein dominantes Gen mit unterschiedlicher Durchschlagskraft sei für die Ausbildung des Phäochromocytoms verantwortlich.

Die Arbeit wurde z. T. durch ein Fellowship der American Rheumatism and Arthritis Foundation ermöglicht.

Wir sind Herrn Dr. GUTTENBERG, Chefarzt der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Ettenheim (Baden), sehr zu Dank verpflichtet für seine freundliche Unterstützung und seine Hilfsbereitschaft bei der Beschaffung der Familienanamnese und des Stammbaumes der Familie R.

Herrn Prof. Dr. P. MARQUARDT danken wir bestens für die Katecholaminbestimmung im Tumorgewebe von Fall 2.

Herrn Priv.-Dozent Dr. OEHLERT danken wir bestens für die Überlassung der Befunde des Falles II sowie für alle Hilfe bei der Arbeit.

Summary

A family afflicted with pheochromocytoma is reported. In three generations with 17 members, 7 pheochromocytomas occurred. Histologic proof was obtained in 5 instances either by autopsy or by biopsy. In one case the autopsy was performed by the authors. On the basis of this family and a review of the familial cases of pheochromocytomas reported until now, the mechanism of inheritance and occurrence of the tumor is discussed. The apparent dominant mode of inheritance within the family studied confirms the thesis of CARMAN and BRASHEAR, that a dominant gene with variable penetrance is responsible for the occurrence of the pheochromocytoma.

Literatur

- BEER, E., F. H. KING and M. PRINZMETAL: Pheochromocytoma with demonstration of pressor (adrenalin) substance in the blood preoperatively during hypertensive crises. *Ann. Surg.* **106**, 85 (1937).
- CALKINS, E., and Z. E. HOWARD: Bilateral familial pheochromocytoma with paroxysmal hypertension. Successful surgical removal of tumors in 2 cases with discussion of certain diagnostic procedures and physiological considerations. *J. clin. Endocr.* **7**, 475 (1947).
- CARMAN, T., and R. E. BRASHEAR: Pheochromocytoma as an inherited abnormality. *New Engl. J. Med.* **263**, 419 (1960).
- CONE, T. E., M. S. ALLEN and M. A. PEARSON: Pheochromocytoma in children: report of 3 familial cases in two unrelated families. *Pediatrics* **19**, 44 (1957).
- COOK, J. E., R. W. URICH and M. G. SAMPLE jr.: Peculiar familial and malignant pheochromocytomas of organs of Zuckerkandl. *Ann. intern. Med.* **52**, 126 (1960).
- FRAENKEL, E.: Ein Fall von doppelseitigem völlig latent verlaufenem Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulationsapparat und Retinitis. *Virchows Arch. path. Anat.* **103**, 244 (1886).
- GREENBERG, R. E., and L. I. GARDNER: Pheochromocytoma in father and son: report of eight known affected kindred. *J. clin. Endocr.* **19**, 351 (1959).
- HOFF, F.: Pathogenese und Behandlung der Hochdruckkrankheit. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **270**, 240 (1951).
- JONES, A.: Das Phäochromocytom. In *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. VII/1, S. 276. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- KARSNER, H. T.: Tumors of the adrenal. *U.S. Armed Forces Inst. Path.* **1950**, 29.
- KELSALL, A. R., and E. J. ROSS: Bilateral pheochromocytoma in 2 sisters. *Lancet* **1955 II**, 273.
- LIEBEGOTT, G.: Die Pathologie der Nebennieren. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **36**, 21 (1952).
- LOHMANN, V.: Über Diabetes mellitus bei Nebennierenmark-Tumoren. *Dtsch. med. Wschr.* **75**, 138 (1950).
- LOPEZ, J. F.: Pheochromocytoma of the adrenal gland with granulosa cell tumor and neurofibromatosis: report of a case with fatal outcome following abdominal aortography. *Ann. intern. Med.* **48**, 187 (1958).

- MARATKA, Z., M. PALECKOWA u. E. HRADEK: Aufheben eines Phäochromocytoms bei sechs Mitgliedern einer Familie. *Vnitřní Lek.* **6** (3), 272 (1960).
- PHILLIPS, J. R.: Paroxysmal hypertension due to paraganglioma. *Amer. J. Surg.* **73**, 111 (1947).
- ROTH, G. M., N. C. HIGHTOWER jr., N. W. BARKER and J. T. PRIESTLEY: Familial pheochromocytoma: report on 3 siblings with bilateral tumors. *Arch. Surg. (Chicago)* **67**, 100 (1953).
- SCHLEGEL, G. G.: Neurofibromatose Recklinghausen und Phaeochromocytom. *Schweiz. med. Wschr.* **1960**, 31.
- STERN, C.: Principles of human genetics. San Francisco: W. H. Freeman & Co. 1949.

Dozent Dr. W. OEHLERT, Pathologisches Institut, Ludwig Aschoff-Haus,
Freiburg i. Br., Albert-Str. 19